

Uklare tilstander – felles mekanismer?

Er fibromyalgi, kronisk tretthet og en rekke andre uforklarte tilstander uttrykk for samme syndrom? Smerter og andre såkalte diffuse symptomer er vanlige og kan gi betydelige plager og funksjonssvikt hos mange. Det vi her velger å kalle ett-syndrom-hypotesen fokuserer på felles-trekk ved disse tilstandene. Ulike påkjenninger kan gjennom sensitivering gi multisymptombilder som i dag ofte gis ulike diagnostiske merkelapper.

Dag Bruusgaard

dag.bruusgaard@medisin.uio.no

Bård Natvig

Seksjon for arbeids- og trygdemedisin
Universitetet i Oslo
Postboks 1130 Blindern
0318 Oslo

Befolkningsundersøkelser viser at mange mennesker rapporterer mange symptomer (1). Selv har vi funnet at rapportering av utbredte muskelsmerter er vanlig: 40 % av den voksne befolkningen i Ullensaker rapporterer plager eller ubehag fra minst fem av ti kroppsområder siste år, og kroppssmerter er også vanlig hos barn og ungdom (2). Over en periode på 14 år holder smertepapporteringens mønster seg ganske konstant hos den enkelte (3). Prognosen ved selvrapporterte korsryggsplager ble markert forverret, med økende antall øvrige smerteangivelser (4), og funksjonsevnen reduseres lineært med antall oppgitte smerteområder, uten noe terskelverdi eller tendens til avflating (5, 6) (fig 1). Videre har vi i en 14 års oppfølging funnet at antall oppgitte smerteområder er en meget sterk prediktor for uførepensjonering (7). Smerte ett sted øker risikoen for smerte andre steder (8).

I en lederartikkel i *Pain* foreslår Croft å se på antall smertepunkter som en kontinuerlig variabel i befolkningen, på linje med andre risikofaktorer som blodtrykk og kolesterol (9). Vi ønsker også å utvide synsvinkelen fra smerter til det totale «symptomtrykk», der andre selvrapporterte symptomer som f.eks. tretthet og mageplager adderes til antall smertepunkter.

Den store andelen av befolkningen som rapporterer et mangfold av symptomer, er dårlig beskrevet. Vi vet imidlertid at en rekke kliniske tilstander befinner seg i denne gruppen, ikke minst de mange såkalt medisinsk uforklarte tilstandene som f.eks. fibromyalgi og kronisk tretthetssyndrom. Tilstan-

dene er preget av et mangfold av symptomer, der tretthet, muskelsmerter og ulike psykiske symptomer ofte er til stede (10).

Ulike tilnæringer

Disse multisymptompatientene og deres diagnoser har vært oppfattet på ulike måter, både i forhold til årsaker, sykdomsmekanismer og kliniske funn (tab 1).

Modell A er den vanligste. Den tar utgangspunkt i at det dreier seg om ulike tilstander, med ulik sykdomsmekanisme og ulike kliniske bilder. Den inkluderer et mangfold av tilstander som fibromyalgi, kronisk tretthetssyndrom, candidasyndrom, irritable colon, kronisk nakkeslengsyndrom, kronisk bekkenløsning-syndrom, granatsjokk, golfkrigssyndrom, elektrisitetallergi, multikjemisk hypersensitivitet og amalgamisme. Grensen mellom disse tilstandene innbyrdes og også i forhold til mer aksepterte diagnoser er imidlertid ikke på noen måte klar. Som eksempel kan nevnes at posttraumatisk stressforstyrrelse og mange av de kroniske ryggglidelsene har vært foreslått inkludert blant disse såkalt uforklarte multisymptomtilstandene (11). Mange pasientforeninger har understreket forskjellene mellom tilstandene og det unike i «sin» sykdom, og forskningen har stort sett fulgt etter ved å ta utgangspunkt i enkelttilstander.

Modellene B og C tar utgangspunkt i de slående likhetene mellom disse tilstandene og hvor vanskelig det er å skille dem fra hverandre. Fra psykiatrisk/psykologisk hold har det vært hevdet at alt dreier seg om psy-

kopatologi (modell B). Selv om kognitiv psykologi bidrar positivt til bedret mestring av mange kroniske sykdommer, er resultatene av psykologisk behandling ved sammensatte lidelser så langt skuffende. Hypotesen om psykopatologi er imidlertid nylig aktualisert av kasuistiske meddelelser om pasienter med kronisk tretthetssyndrom som nærmest mirakuløst har tilfrisknet etter en kortvarig intervensjon kjent som «lightning process».

Ett syndrom?

Den siste tilnærmingen er basert på det vi på norsk har valgt å kalle ett-syndrom-hypotesen (the one-syndrom-hypothesis). Teorien er at disse multisymptomtilstandene er ulike uttrykksformer for den samme bakenforliggende dysfunksjonen, utviklet som resultat av ulike påkjenninger kombinert med ervervet eller genetisk sårbarhet (modell C).

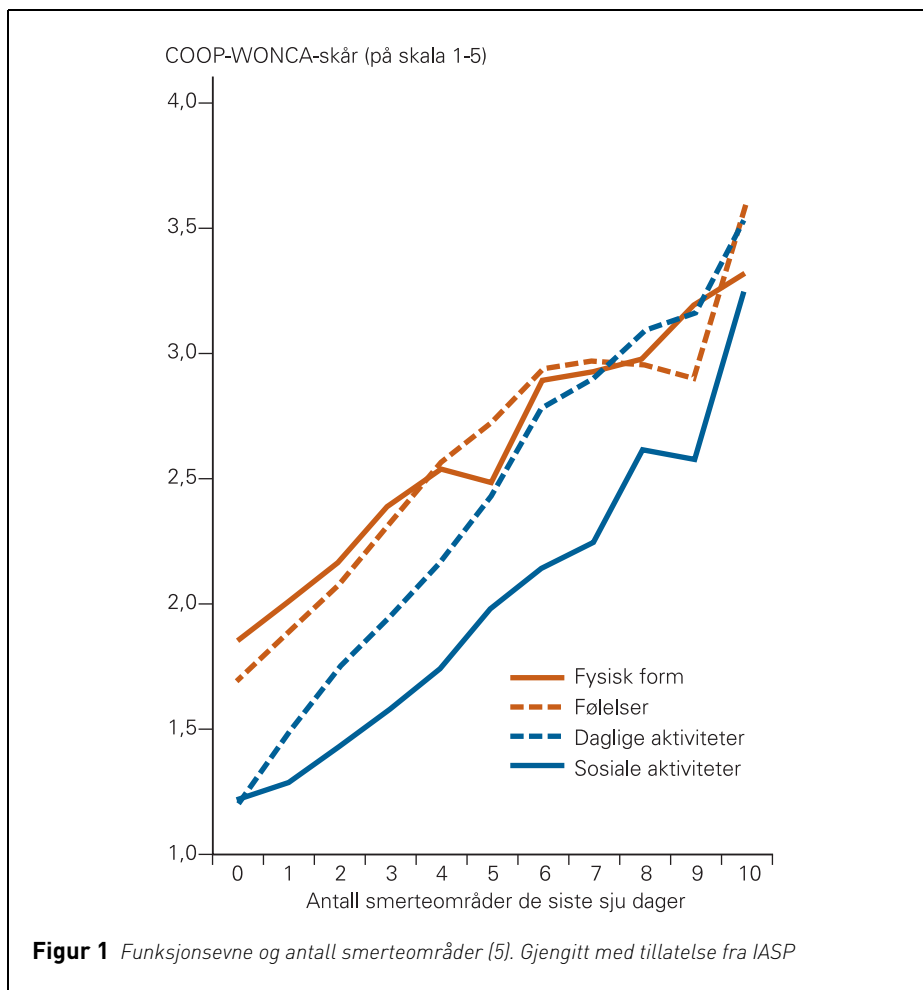
Hvis alle disse tilstandene er uttrykk for en felles bakenforliggende sykdomsmekanisme, er det nærliggende å forestille seg at dette skyldes sentralnervøse mekanismer. En rekke ulike påkjenninger kan resultere i en sentralnervøs sensitivering som gir en multidysfunksjonell tilstand med et mangfold av symptomer som relateres til ulike organsystemer og tilskrives ulike tilstander og diagnoser (fig 2).

Ulike sykdommer, deres konsekvenser og behandling er også en slik påkjenning som kan føre videre til multisymptomtilstander lik det som beskrevet for fibromyalgi. Såkalt sekundær fibromyalgi kan opptre hos personer med for eksempel leddgikt og posttraumatisk stress (11, 12), og kronisk tretthet er et kjent problem ved både revmatisk sykdom, kreftsykdom og kreftbehandling (13, 14).

Sannsynligvis er graden av følsomhet for ulike påkjenninger, på samme måte som smerteutbredelse, en kontinuerlig størrelse som i befolkningen fordeler seg fra stor motstandskraft via ulike grader av sårbarhet til et ytterpunkt der selv små påkjenninger kan utløse betydelige plager. Sensitiviseringen

Tabell 1 Tre forklaringsmodeller for multisymptomtilstandene

| Modell | Årsak | Sykdomsmekanisme | Kliniske funn |
|-------------------------|-------|------------------|---------------|
| A Ulike tilstander | Ulik | Ulik | Ulike |
| B Psykologi/Psykiatri | Lik | Lik | Like |
| C Ett-syndrom-hypotesen | Ulik | Lik | Like |



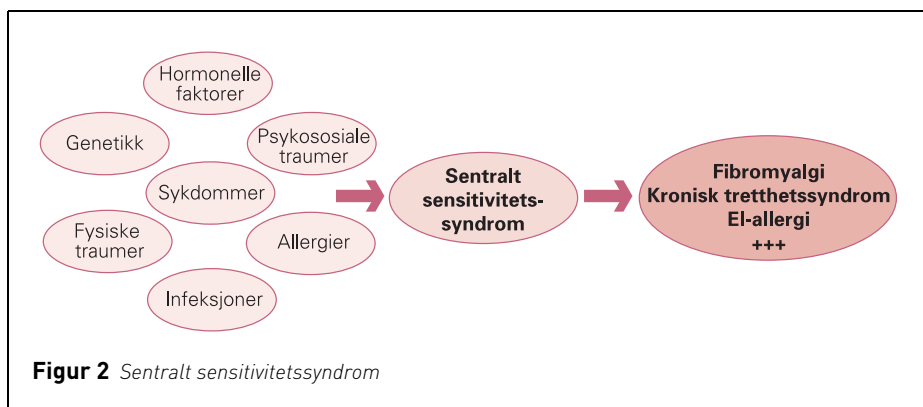
er trolig delvis generell – ved at man kan få redusert motstandskraft mot mange typer påkjenninger, som infeksjon, lyd eller psykologisk stress. Individuelt vil det være forskjeller i sårbarhet for de forskjellige typene påkjenninger både ut fra arv og ut fra hva man har erfart så langt i livet (15). Trolig kan man ende opp med en generell sensitivisering for en rekke ulike påkjenninger, det Clauw kaller multippel sensorisk sensitivitet (multiple sensory sensitivity) (12).

Forskning

Mesteparten av forskningen på multisymptomspasienter har tatt utgangspunkt

i enkelttilstander og enkeltdiagnoser. De senere år har det vært gjennomført mange forskningsprosjekter for om mulig å kunne forklare, forebygge og behandle disse tilstandene. Resultatene så langt har vært skuffende.

Manglende fremgang i forskningen har resultert i forslag om en videre oppdeling av f.eks. fibromyalgi og kronisk tretthetsyndrom i undergrupper (16). De som holder fast ved forskning på definerte tilstander og ønsker videre undergrupperinger er i litteraturen omtalt som «splitters», i motsetning til tilhengerne av teorien om ett syndrom som omtales som «lumpers»



(person som legger mer vekt på fellestrekk enn forskjeller).

Vi har ikke grunnlag for å foreslå at all fremtidig forskning bør følge «lumping»-strategien. Men vi mener det er viktig at også forskere som følger «splitting»-strategien har en kritisk, pragmatisk holdning til de eksisterende konsensusbaserte diagnostiske konstruksjonene. Det er lite sannsynlig at dagens kriterier vil holde for fremtidig forskning. De såkalte triggerpunktene som del av fibromyalgidiagnosen er et godt eksempel. Disse punktene kan kanskje forsvare sin plass som et kriterium for å definere utbredte smerter, men punktenes lokalisering er tilfeldig, og økt følsomhet i punktene er bare et tegn på generell overfølsomhet i muskulaturen (12). Fokuset på triggerpunkter har bidratt til forskning på perifer muskelpatologi som sykdomsmekanisme. Leting etter perifer muskel- eller nervepatologi hos pasienter med fibromyalgi er nå imidlertid gitt opp av de fleste (17).

Selv om man ønsker å fortsette forskningen på enkelttilstander, er det grunn til å stille spørsmål om forskningen er tjent med opprettelse av tilstandsspesifikke kompetansesentre. Slike institusjoner kan komme til å opprettholde svakt begrunnede skiller mellom tilstander og pasientgrupper som har mye til felles.

Psykologiseringen av tilstandene er vel det som så langt har bidratt minst til økt forståelse. Det har først og fremst medført en meningsløs kropp-sjel-diskusjon. Forestillingen om et skille mellom fysisk og psykisk belastning er ikke holdbar (15). Dette gjelder også multisymptomspasienter med sine individuelle påkjenninger, livshistorier og kroppshistorikk. Psykologisering har også bidratt til en motreaksjon fra pasientforeningene som til dels frenetisk har avvist psykologiske mekanismer. Fibromyalgiformbundet har eksempelvis laget en figur med et knippe av ulike symptomer som ofte opplever av pasienter med fibromyalgi, og der er psykiske symptomer karakteristisk nok helt fraværende. Både ensportet biologisering og ensportet psykologisering av multisymptomtilstandene vil være blindveier.

Uansett hva fremtiden vil bringe er det vanskelige grensedragninger mellom de omtalte tilstandene. Vi mangler en god epidemiologisk beskrivelse av den delen av befolkningen som rapporterer et multisymptombilde, og kunnskap om hvorledes disse personene presenterer seg i møte med helsevesenet. Vi kjenner verken problemets omfang i befolkningen eller hvor ofte multisymptomtilstandene skjuler seg bak andre diagnoser i klinisk praksis. En måte å komme videre på kan være å ta ett skritt tilbake – ved å beskrive symptom mønstrenes forekomst og forløp i befolkningen uten å binde seg opp i diagnoser og eksisterende kategoriseringer.

Teorien om at det dreier seg om en felles, sentralnervøs patofysiologisk mekanisme,

har for tiden vind i seilene. Tilstandene har lenge kunnet betraktes som anomalier i Kuhnsk forstand, tilstander som ikke uten videre passer inn i det rådende medisinske paradigmet. Hvis ett-syndrom-teorien viser seg å være riktig, og at dette skyldes en form for sentral sensitivisering, er dette så dramatisk at det vil kunne betraktes som et paradigmeskifte. Paradigmeskifter er imidlertid ingen dagligdags hendelse innen medisinsk vitenskap og praksis, og det må betydelig mer kunnskap til for eventuelt å fastslå at en felles sentralnervøs mekanisme kan forklare det så langt uforklarte.

Mer forskning nødvendig

Multisymptompatientene representerer en stor og plaget gruppe som ofte føler seg mistenkeliggjort i møte med helsevesenet og våre velferdsorganer. Vi må innrømme at vår forståelse er begrenset og således også vår evne til å forebygge og behandle. Det er all grunn til å være ydmyk overfor disse plagede menneskene både klinisk og i forskning. Selv om vi foreløpig ikke er i stand til å forklare de uforklarte tilstandene, vil vi anbefale at man satser på forskning som er rettet mot disse tilstandenes

fellestrekk og som utforsker ett-syndrom-teorien med bred og flerfaglig tilnærming.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Ihlebaek C, Brage S, Eriksen HR. Health complaints and sickness absence in Norway, 1996–2003. *Occup Med (Lond)* 2007; 57: 43–9.
2. Bruusgaard D, Smedbråten B, Natvig B et al. Bodily pain, sleep problems, and mental distress in schoolchildren. *Acta Paediatr* 2000; 89: 597–600.
3. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM et al. Change in the number of musculoskeletal pain sites: A 14-year prospective study. *Pain* 2009; 141: 25–30.
4. Natvig B, Eriksen W, Bruusgaard D. Low back pain as predictor of long-term work disability. *Scand J Publ Health* 2002; 30: 288–92.
5. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM et al. Localized or widespread musculoskeletal pain: Does it matter? *Pain* 2008; 138: 41–6.
6. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM et al. Number of pain sites is associated with demographic, life-style, and health-related factors in the general population. *Eur J Pain* 2008; 12: 742–8.
7. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM et al. Does the number of musculoskeletal pain sites predict work disability? A 14-year prospective study. *Eur J Pain* 2009; 13: 426–30.
8. Croft P, Dunn KM, von Korff M. Chronic pain syndromes: You can't have one without another. *Pain* 2007; 131: 237–8.
9. Croft P. The question is not «have you got it»? But «how much of it have you got»? *Pain* 2009; 141: 6–7.
10. Schmidt CO, Baumeister SE. Simple patterns behind complex spatial reporting? Assessing a classification of multisite reporting in the general population. *Pain* 2007; 133: 174–82.
11. Cohen H, Neumann L, Haiman Y et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 38–50.
12. Clauw DJ. Fibromyalgia: Update on mechanisms and management. The ACR criteria for fibromyalgia: The good and the bad. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 102–9.
13. Ciccone DS, Natelson BH. Comorbid illness in women with chronic fatigue syndrome: a test of the single syndrome hypothesis. *Psychosom Med* 2003; 65: 268–75.
14. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12 (suppl 1): S4–10.
15. Kirkengen AL, Ulvestad E. Overlast og kompleks sykdom – et integrert perspektiv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 3228–31.
16. Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S et al. Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev* 2005; 15: 29–58.
17. Dababhy D, Crofford LJ, Spaeth M et al. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 211.

Manuskriptet ble mottatt 15.12. 2009 og godkjent 16.4. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.